

## **ЕКСТРА ЕРБІСОЛ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ**

**П.П.Уніч, С.М.Віничук, О.М. Ніколаєнко.**

**Національний медичний університет, м.Київ**

Розсіяний склероз (РС) розглядається як генетичне детерміноване і екологічно обумовлене багатоголишеве ураження мієліну центральної нервової системи, яке виникає у осіб молодого віку з порушенням всіх регуляторних систем: нервової, імунної та ендокринної [1,2]. Широка розповсюдженість захворювання з тенденцією зростання у всіх країнах Європейського регіону та України [3,4], прогресуючий перебіг, що призводить до інвалідизації хворих працездатного віку, змушують удосконалювати ефективність лікування РС.

Основні зусилля у лікуванні РС мають бути спрямовані на зниження гостроти процесу, ефективне попередження рецидивів, подовження тривалості ремісій, уповільнення темпу інвалідизації, а відтак і підвищення функціональної активності та поліпшення якості життя хворих [5,6]. Відсутність етіотропних засобів лікування РС диктує необхідність використання препаратів патогенетичної та симптоматичної терапії.

Серед препаратів патогенетичної спрямованості у лікуванні РС використовуються препарати імуносупресивної дії, які впливають на патологічний процес у стадії загострення та засоби з імуnoreгулюючим впливом, які продовжують тривалість ремісії та уповільнюють прогресування захворювання [9,10,11].

До препаратів такої групи відносяться представники нового класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодулювальних засобів типу Ербісол та Екстра Ербісол, розроблених в науково-виробничому центрі “Ербіс” [7,8].

Це препарати комплексної дії, до складу яких входять природні низькомолекулярні органічні сполуки негормонального походження, отримані з

тваринної ембріональної тканини. За таких умов низькомолекулярні біологічно активні пептиди активізують природні, еволюційно сформовані контролюючі системи організму, що відповідають за пошук та усунення патологічних змін, сприяють повній або частковій регенерації пошкоджених тканин. Гепатопротекторні, протизапальні та репаративні властивості Ербісолу та Екстра Ербісолу поєднуються з їх імуномодулювальною дією, що призводить до підвищення активності макрофагів, N-, T-кілерів і T-хелперів, модулюють активність факторів гуморального і клітинного імунітету, індукують синтез інтерферону і фактор некрозу пухлин.

Терапевтична ефективність Ербісолу підтверджена у лікуванні демієлінізуючих полінейропатій [13], хронічного персистуючого гепатиту [10], цукрового діабету [11], злоякісних пухлин [12], гнійних ран і трофічних виразок [13] тощо.

Нами вперше підтверджений позитивний вплив та значну ефективність Ербісолу у комплексній терапії хворих на розсіяний склероз у разі ремітуючого та ремітуючо-рецидивуючого перебігу [14].

Екстра Ербісол активніше, ніж Ербісол, діє на макрофагальну ланку відповідальну за репарацію ушкоджених клітин та відновлення функціональної активності органів клітин, активізує не тільки T-хелпери і T-кілери, але й T-супресори, які інгібують активність В-лімфоцитів, що важливо для відновлення рівноваги між клітинним та гуморальним імунітетом.

Препарат проявляє також радіопротекторний ефект, що пов'язано з його мембраностабілізуючими і антиоксидантними властивостями, активацією процесів репарації як на клітинному, так і на генетичному рівнях (активізує ДНК-полімерази-В - репаранти генетичного коду). Він позбавлений алергенних, тератогенних, кумулятивних, мутагенних і канцерогенних властивостей [15].

Клінічна ефективність Екстра Ербісолу у лікуванні хворих на РС не проводилася, тому метою роботи було провести оцінку ефективності препарату у таких хворих залежно від клінічної форми, типу перебігу та тяжкості захворювання порівняно з лікувальними властивостями Ербісолу.

**Матеріали та методи.** Обстеженню 35 хворих на розсіяний склероз (19 жінок, 16 чоловіків) віком від 18 до 52 років (середній вік  $\pm$  28 років). Тривалість захворювання складала від 1 до 20 років. Церебральна форма РС визначалась у 1 пацієнта, спінальна у 2-х, цереброспінальна – у 32 хворих. Переважали хворі з ремітуючим типом перебігу РС – у 17 обстежених, з варіантом ремітуючо-прогресуючого перебігу у 8 пацієнтів, а також вторинно-прогресуючий перебіг – у 15 випадків. Первинне прогресування РС з зростанням неврологічного дефіциту без ремісій мало місце у 3-х хворих. У 6 хворих діагностована II-га ступінь тяжкості захворювання, у 12 – III, у 7 –IV ступінь тяжкості.

Вираженість неврологічних симптомів оцінювалася за шкалою NRS (Sipe J. et.al.) [16] в балах, відповідно якої сума балів від 70 до 98 свідчила про неврологічні порушення легкого ступеню тяжкості, від 40 до 69 – середнього ступеню, від 10 до 39 – про тяжкі неврологічні порушення.

Ступінь вираженості інвалідизації у хворих оцінювали за шкалою EDSS Куртцке: легкий ступінь відповідав 3,5 балів, середній від 4 до 6, тяжкий ступінь інвалідизації – від 6,5 до 8 балів. Значне покращання за шкалою NRS визначалося як приріст клінічного балу більш ніж на 15, за шкалою EDSS у разі зменшення індексу неврологічних порушень на 1,5-2 бали, помірне покращання відповідно з приростом клінічного балу на 8-14 і зменшенню індексу неврологічних порушень на 1 бал і незначне покращання з приростом клінічного балу до 7 і зменшенню індексу неврологічних порушень до 0,5 бала. Врахували позитивні зміни імунограми крові, ЕЕГ- картування і магнітно-резонансної томографії головного і спинного мозку хворих до і після лікування в стаціонарі. Катамнестичні спостереження хворих проводилися на протязі від шести до півтора року після лікування.

*Екстра Ербісол* призначали щоденно внутрішньом'язово у сідничну ділянку по 2,0 мл ранком та ввечері протягом 20 діб. Препарат призначали у поєднанні з засобами традиційною терапією, яка включала десенсибілізуючі, антихолінестеразні, ноотропні препарати, вітаміни. У гострій фазі РС (у 15

випадках) проводили спочатку пульс-терапію глюкокортикоїдами, контрольну групу складала 20 хворих на РС з ідентичною демографічною вираженістю неврологічного дефіциту. Вони лікувались загальноприйнятою терапією без Екстра Ербісолу.

**Результати та їх обговорення.** Лікування Екстра Ербісолом зумовлювало помітний терапевтичний ефект, який проявився покращенням самопочуття, зменшенням суб'єктивних скарг та об'єктивних неврологічних розладів. У цьому разі покращення стану пацієнтів супроводжувалося позитивною динамікою зростанням клінічного балу за шкалою NRS більше ніж на 15 градацій і зменшенням індексу неврологічних порушень за шкалою EDSS на 1,5-2 бали відмічено у 14 хворих, що відповідало значному покращенню їх стану, помірне покращення констатувалося у 12 і незначне покращення – у 3-х хворих. У 3 пацієнтів з вторинно-прогресуючим і у 3-х первинно-прогресуючим типом перебігу з IV ступенем тяжкості лікування Екстра Ербісолом виявилось неефективним, що склало 17,2% відсотків. Тоді як у 82,8% пацієнтів спостерігався позитивний лікувальний результат. (Рис.1)

Традиційна терапія зумовлювала клінічне покращення лише у 60% обстежених хворих на РС.



Рис. Результати лікування Екстра Ербісолом хворих РС

Динаміка неврологічних симптомів до і після курсового лікування Екстра Ербісолом і традиційною терапією наведена у табл.1.

Таблиця 1

Динаміка неврологічних симптомів (у %) у хворих РС при курсовому лікуванні Екстра Ербісолом

Неврологічні симптоми	Основна група (n=35)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Пірамідні порушення	78,6	45,8	74,6	50,3
Мозочкова недостатність	70,4	41,5	71,4	55,5
Порушення чутливості	64,2	33,7	60,8	51,4
Зорові розлади	61,3	44,6	57,5	49,6
Тазова дисфункція	55,1	30,9	53,8	42,7
Психоемоційні розлади	49,0	26,4	47,2	33,8

Як свідчать наведені у таблиці дані, під впливом лікування Екстра Ербісолом суттєво регресували пірамідні порушення, зменшувалася вираженість парезів, спастичності, атаксії, зорових і психоемоційних розладів, покращувалася функція тазових органів, зменшувалась частота чутливих порушень. Натомість традиційна терапія менш ефективно сприяла покращенню даних неврологічного статусу.

Аналіз біоелектричної активності головного мозку за показниками ЕЕГ-картування на початку лікування виявив наявність домінуючої  $\alpha$ -активності у 7 хворих; у інших 15 хворих електроенцефалограми мали дезорганізований характер. У хворих часто визначалися низькоамплітудні коливання в дельта-, тета діапазоні, які були більше виражені у лобових ділянках головного мозку (табл.2).

Таблиця 2

Середні показники потужності дельта- і тета-ритмів (МкВ) у хворих на РС до і після лікування Екстра Ербісолом

Відведення	Потужність дельта-ритму		Потужність тета-ритму	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>Лобні</b>				
F <sub>3</sub> ліва півкуля	15,0±1,5	11,7±1,1**	17,8±1,5	15,7±1,7*
F <sub>4</sub> права півкуля	14,4±1,2	10,8±1,2**	16,1±1,4	14,6±1,6*
<b>Скроневі</b>				
T <sub>3</sub> ліва півкуля	10,9±1,2	9,8±1,0	13,0±1,2	12,6±1,6
T <sub>4</sub> права півкуля	10,8±1,1	9,4±1,1	12,8±1,3	12,3±1,5
<b>Центральні</b>				
C <sub>3</sub> ліва півкуля	11,1±0,9	10,15±0,8	13,5±1,5	14,2±1,7
C <sub>4</sub> права півкуля	12,2±1,2	12,3±1,3	13,3±1,1	15,3±1,8
<b>Тім'яні</b>				
P <sub>3</sub> ліва півкуля	15,1±1,8	13,6±1,4	17,1±2,1	18,1±2,2
P <sub>4</sub> права півкуля	17,5±1,4	17,1±2,1	19,5±2,6	18,9±1,9
<b>Потиличні</b>				
O <sub>3</sub> ліва півкуля	16,0±1,2	14,7±1,2	17,0±1,3	16,2±1,1
O <sub>4</sub> права півкуля	16,4±1,0	15,2±1,3	17,7±1,4	15,9±1,0

Примітка: \* – вірогідність відмінностей потужності тета-ритмів після лікування Екстра Ербісолом  $p < 0,05$ ; \*\* – вірогідність відмінностей потужності дельта-ритмів після лікування Екстра Ербісолом  $p < 0,05$

Після лікування Екстра Ербісолом спостерігалось збільшення частоти і потужності  $\alpha$ -ритму, вірогідне зменшення потужності тета-ритму, а також дельта ритму, що свідчило про покращення електричної активності та мозкової нейродинаміки.

Терапія Екстра Ербісолом позитивно впливала на імунний статус хворих на РС (табл. 3).

Таблиця 3

Середні показники імунного статусу у хворих на РС до і після лікування  
Екстра Ербісолом

Показники	Донори	Обстежені хворі	
		до лікування	після лікування
Клітинний імунітет			
лейкоцити	6,1±0,3	5,57±0,35	5,46±0,27
лімфоцити	31,5 ± 1,7	36,5 ± 1,58	37,1 ± 1,56
Тлімфоцити (СД-3)	58,2 ± 3,1	53,58 ± 3,92	57,43 ± 3,12
Т-хелпери (СД-4)	31,1 ± 2,2	30,33 ± 2,1	35,43 ± 2,11
Т-супресори (СД-8)	25,5 ± 1,2*	19,86 ± 1,52*	22,36 ± 1,44*
В-клітини	9,6 ± 1,4	9,41 ± 1,44	9,81 ± 1,32
НК-клітини	19,0 ± 1,8	14,4 ± 2,31*	13,58 ± 1,56*
Функціональні тести			
РБТЛ з мітогенами:			
контроль	1,5 ± 1,1	7,5 ± 2,2	6,74 ± 1,45
Тмітоген (ФГА)	58,0 ± 1,8	53,1 ± 3,05	47,2 ± 4,3
супресорна активність (ФГА індометацин)	70,2 ± 3,3	63,37 ± 2,1	59,05 ± 3,11
Вмітоген (декстран)	40,4 ± 2,4	37,83 ± 4,2	42,21 ± 3,95
фагоцитарна активність	255,3 ± 8,1*	217,29 ± 13,05	224,66 ± 10,8
іmunні комплекси	78,3 ± 12,0	148,08 ± 20,05	117,31 ± 10,81
Нейросенсибілізація			
РБТЛ з мозковим антигеном	2,3 ± 1,1	5,72 ± 1,02*	4,6 ± 1,2*
інгібіція адгезії нейтрофілів	5,5 ± 3,6	31,1 ± 6,2*	22,59 ± 7,1*
рівень аутоантитіл до ОБМ	26,1 ± 1,2	30,72 ± 1,1	28,26 ± 1,84

Примітка: \* – вірогідність відмінності у порівнянні з групою донорів (p<0,05).

Аналіз імунного статусу у хворих РС свідчить про збільшення кількості лімфоцитів в крові в порівнянні з донорами та Т-хелперів, тоді як Т-супресори та натуральні клітини помітно зменшувалися на тлі знижених показників фагоцитарної активності нейтрофілів. Достатньо високими були показники клітинної нейросенсибілізації, у 2–3 рази підвищувалася проліферативна активність лімфоцитів з тестом РБТЛ з мозковим антигеном, у 5-6 раз підвищувалася інгібіція адгезії нейтрофілів. Зростав рівень аутоантитіл у крові до основного білка мієліну. Рівень іmunних комплексів у 2 рази перевищував аналогічні показники у донорів.

На тлі прийому Екстра Ербісолу збільшувався вміст Т-лімфоцитів в крові, особливо Т-хелперів та Т-супресорів, спостерігалася нормалізація співвідношень між Т-хелперами і Т-супресорами, зменшувався вміст імунних комплексів. Функціональна активність лімфоцитів у тесті РБТЛ з Т- і В-мітогенами проявлялася пригніченням Т-лімфоцитів на ФГА з незначним збільшенням проліферації В-лімфоцитів. Наведені зміни показників імунітету свідчили про м'яку корегуючу дію Екстра Ербісолу на імунну систему. У хворих з нормальними показниками імунограми Екстра Ербісол не впливав на імунні показники.

Проведене магнітно-резонансно-томографічне обстеження головного та спинного мозку у 23 хворих на РС виявило наявність численних вогнищ демієлінізації, які локалізувалися переважно перивентрикулярно у ділянці передніх і задніх бокових шлуночків, у мозочку, стовбурі головного мозку без ознак об'ємної взаємодії з навкружною мозковою речовиною. При цьому вираженість клінічної картини захворювання не корелювала з кількістю демієлінізуючих вогнищ на МРТ зображеннях. У 13 пацієнтів спостерігалось помірне розширення шлуночків мозку. Розширення субарахноїдальних щілин на фоні атрофії головного мозку спостерігалось у 9 хворих. У 7 випадках вогнища демієлінізації розміщувалися навколо спінального каналу в шийному та верхнегрудному відділі спинного мозку. І тільки у 11 випадків вогнища демієлінізації локалізувалися у лобових, темпоральних і потиличних частках півкуль головного мозку.

В період екзацерації РС візуалізувалися гіперінтенсивні вогнища з різним ступенем щільності, що вказувало на появу нових бляшок з реактогенною зоною на периферії. Після лікування Екстра Ербісолом у 12 випадках виявлено зниження розмірів гіперінтенсивних вогнищ у Т2 режимі. Ділянка перифокального набряку навкруг вогнища не диференціювалася. Деформація рогів бокових шлуночків головного мозку була незначною, що вказувало на стабілізацію демієлінізуючого процесу.



Катамнестичне спостереження за хворими на протязі від 5 місяців до півтора року після лікування Екстра Ербісолом показало, що у 20 випадках була досягнута стійка ремісія без виникнення рецидивів загострення, у 16 хворих, переважно з вторинно-прогресуючим перебігом РС мали місце від 1-го до 2-х загострень. Всі хворі добре перенесли лікування Екстра Ербісолом, побічних реакцій не спостерігалось, не було ознак і алергічних проявів.

Таким чином, клінічні, електрофізіологічні, імунологічні і МРТ – дослідження показали, що застосування Екстра Ербісолу у комплексному лікуванні хворих на РС призводить до значного або помірного відновлення неврологічних функцій у 77,3% пацієнтів, незначному – у 9,5%, без ефекту – у 17,2% обстежених. Препарат Екстра Ербісол приводив до значного та помірного відновлення рухової, координаторної функцій, покращенню гостроти зору, психоемоційного стану, сечопуску, помітно зменшувались алгічні та парестетичні відчуття.

Комплексне лікування Екстра Ербісолом поліпшувало біоелектричну активність головного мозку, збільшувало частоту та потужність альфа-ритму, зменшувало потужність дельта і тета ритмів та явищ дезорганізації і десинхронізації, що свідчить про нейрометаболический ефект препарату. Препарат Екстра Ербісол зумовлював м'який імуномодулювальний ефект, що проявилось у збільшення вмісту Т-лімфоцитів крові, особливо Т-супресорів, сприяв нормалізації співвідношень Т-хелперів і Т-супресорів, знижував концентрацію імунних комплексів і не впливав на нормальні показники імунного статусу.

Під впливом Екстра Ербісолу гіперінтенсивні вогнища демієлінізації мали тенденцію до зменшення їх розміру, девізуалізації ознак набряку навколо склеротичних бляшок.

Катамнестичні спостереження у порівнянні з контрольною групою хворих які одержували традиційну терапію показали наявність стійкої ремісії та значного зменшення кількості рецидивів.

Лікування препаратом Екстра Ербісол було найефективнішим з ремітуючим та ремітуючо-рецидивуючим перебігом РС з неврологічними порушеннями м'якого і середнього ступеня тяжкості. У таких хворих позитивні зміни спостерігалися у 83,5% обстежених. Ефективність препарату була помірною з вторинно-прогресуючим перебігом РС.

Дані показники наближаються до результатів лікування Ербісолом у 21 хворого на РС, однак препарат Екстра Ербісол, випробуваний на 35 хворих, збільшував відсоток помірного покращення та позитивних результатів у хворих з ремітуючим та ремітуючо-рецидивуючим перебігом захворювання з помірним неврологічним дефіцитом і краще переносився хворими, не викликав побічних дій.

Результати дослідження дозволяють зробити висновок про безпечне застосування Екстра Ербісолу та доцільність його застосування як ефективного препарату у лікуванні хворих на РС з ремітуючим та ремітуючо-рецидивуючим типами перебігу захворювання.

#### Література

- 1 Боднар П.М., Лопушенко Н.І. Ніфонтова Л.В. Препарат “Ербісол” у терапії інсулінозалежного цукрового діабету. //Фармакологічний вісник. – 1999. – №2. – С. 23-27.
- 2 Віничук С.М., Уніч П.П., Клименко В.В., Прокопів М.М. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування //Український медичний часопис.–2000. – №6. – С. 51-54.
- 3 Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми). Навчальний посібник. – К. – 2001. – 56 с.
- 4 Виничук С.М., Лысяный Н.И., Унич П.П., Мяловицкая Е.А. клиническая эффективность препарата Эрбисол в комплексной терапии больных рассеянным склерозом. //Фармакологічний вісник. – 2000. – №6. – С.16-21.
- 5 Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А. и др. Применение “Эрбисола” при химиотерапии больных опухолевыми поражении печени. //Экспериментальная онкология. – 1997. – Т. 19. – С. 75-76.
- 6 Головкин В.И. Рассеянный склероз (Материалы ежегодн. 9-го симпозиума Всероссийского общества рассеянного склероза, 25-29 мая 2000, Санкт-Петербург). Лики России. – С.3-8.
- 7 Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – М. – 1997. – 461с.

- 8 Завалишин И.А., Захарова М.Н., Жученко Т.Д., Переседова А.В. Этиология и патогенез рассеянного склероза. //Рассеянный склероз, избранные вопросы теории и практики (Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина). – М. – 2000. – С.537-639.
- 9 Николаенко А.Н. Концептуальные подходы по разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “Эрбисол”. //Фармакологічний вісник. – 1998. – №6. – С. 69-74.
- 10 Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата “Эрбисол”. //Новый украинский препарат “Эрбисол”: программа и тезисы докладов. К. 1994. – С. 4-9.
- 11 Позер Ч.М.. Рассеянный склероз (наблюдения и размышления) //НСУРИ невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1993. – Вып.4. – С. 77-88.
- 12 Свинцицкий А.С., Дзедман М.И., Козак Н.П., Базыка Д.А., Шило А.В. Клинико-иммунологические аспекты применения нового отечественного препарата “Эрбисол” в комплексной терапии больных гепатитом. //Фармакологічний вісник. – 1999. – №5. – С. 47-52.
- 13 Сухарев И.И., Медведский Е.Б., Никульников П.Н. Эрбисол в комплексном лечении гнойных ран и трофических язв в хирургии сосудов. //Новый украинский препарат Эрбисол: программа и тезисы докладов. К, 1994. – С. 15-18.
- 14 Экстра Эрбисол раствор для инъекций. //Инструкция для медицинского употребления, утверждена МОЗ Украины от 15.06.2001.
- 15 Яворская В.А., Пустовит Л.Н., Егоркина О.В. Полинейропатия Учебно-методическое пособие. – Харьков 2000; – 62 с.
- 16 Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis on expanded disability status scale (EDSS). //Neurology. – 1983. №3. –P. 1144-1452.

- 17 Zipe J.C., Knobler K.L., Braheny S.L. A neurological rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. //Neurology. – 1984. – Vol. 34(10). – P. 1368-1372.

## **Экстра Эрбисол в комплексной терапии больных рассеянным склерозом**

**П.П.Унич, С.М.Виничук, А.Н. Николаенко.**

### **Резюме**

Изучена клиническая эффективность препарата “Экстра Эрбисол” при лечении 35 больных на рассеянный склероз. Препарата “Экстра Эрбисол” назначали ежедневно внутримышечно в ягодичцы по 2,0 мл утром и вечером в течение 20 дней. Препарат назначали в комплексном лечении со средствами традиционной терапии, которая включала десенсибилизирующие, антихолинэстеразные, ноотропные препараты, витамины. Выявлены положительные результаты лечения пациентов с ремитирующим и ремитирующе-рецидивирующим типами течения заболевания.

По своей терапевтической эффективности препарат “Экстра Эрбисол” в ежедневной курсовой дозе **по 2,0 мл утром и вечером в течение 20 дней**, соизмерим с эффективностью препарата “Эрбисол” при ежедневной курсовой дозе **по 4,0 мл утром и вечером в течение 20 дней**.

### **Extra Erbisol in combined therapy of patients with multiple sclerosis**

**Unich P.P., Vynychuk S.M., Nikolayenko A.N.**

### **Summary**

Clinical efficacy of Extra Erbisol was investigated during therapy of 35 patients with multiple sclerosis. Results of treatment of patients with remittent and remittent-recidive types of the course of disease were found to be positive.